

Effervescent granules and process for their preparation

Patent Number: ☐ US5759575
 Publication date: 1998-06-02
 Inventor(s): GERGELY GERHARD (AT); GERGELY IRMGARD (AT); GERGELY STEFAN (AT); GERGELY THOMAS (AT)
 Applicant(s): GERGELY GERHARD (AT)
 Requested Patent: ☒ WO9507070
 Application Number: US19960605019 19960326
 Priority Number(s): CH19930002700 19930909; WO1994EP03018 19940909
 IPC Classification: A61K9/16; A61K9/46
 EC Classification: A61K9/00L6
 Equivalents: AU677432, AU7696094, BR9407444, CA2171435, CN1060037B, CN1130865, ☐ CZ285475, CZ9600652, DE59407351D, ☐ EP0717614 (WO9507070), B1, ES2126147T, ☐ FI961093, ☐ HU221814, HU74520, ☐ PL176005B, PL313479, ☐ RU2153330, ☐ SK280055B, SK33096

Abstract

PCT No. PCT/EP94/03018 Sec. 371 Date Mar. 26, 1996 Sec. 102(e) Date Mar. 26, 1996 PCT Filed Sep. 9, 1994 PCT Pub. No. WO95/07070 PCT Pub. Date Mar. 16, 1995
 An effervescent granulated material for a pharmaceutical preparation contains calcium carbonate and citric acid. From 5-20 parts by weight of the total acid provided for the reaction with the calcium carbonate is replaced by at least one of malic acid, gluconic acid, lactic acid, and their salts. Citric acid and calcium carbonate are granulated with a partial reaction, and in each case at least part of the compound partially replacing the citric acid is granulated in solid, powdered form together with the citric acid and the calcium carbonate and/or dissolved in a granulation liquid or buffer solution.

PCTWELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales BüroINTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation 6 : A61K 9/00	A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 95/07070 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 16. März 1995 (16.03.95)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP94/03018 (22) Internationales Anmeldedatum: 9. September 1994 (09.09.94) (30) Prioritätsdaten: 2700/93-0 9. September 1993 (09.09.93) CH (71)(72) Anmelder und Erfinder: GERGELY, Gerhard [AT/AT]; Gartengasse 8, A-1053 Wien (AT). (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): GERGELY, Thomas [AT/AT]; Gartengasse 8, A-1053 Wien (AT). GERGELY, Irmgard [AT/AT]; Gartengasse 8, A-1053 Wien (AT). GERGELY, Stefan [AT/AT]; Schlossgasse 21, A-1050 Wien (AT). (74) Anwalt: BÜCHEL, Kurt, F.; Letzanaweg 25, FL-9495 Triesen (LI).		(81) Bestimmungsstaaten: AM, AT, AU, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, HU, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LK, LR, LT, LU, LV, MD, MG, MN, MW, NL, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SI, SK, TJ, TT, UA, US, UZ, VN, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG), ARIPO Patent (KE, MW, SD). Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist. Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i>
(54) Title: EFFERVESCENT GRANULATED MATERIAL AND METHOD FOR ITS PREPARATION (54) Bezeichnung: BRAUSEGRANULAT UND VERFAHREN ZU SEINER HERSTELLUNG (57) Abstract <p>The effervescent granulated material for a pharmaceutical preparation contains calcium carbonate and citric acid, where 5 to 20 parts by weight of the total acid provided for the reaction with the calcium carbonate are replaced by at least one of the following compounds: malic acid, gluconic acid and lactic acid as well as their (preferably acid) salts. Citric acid and calcium carbonate are granulated with an attendant partial reaction, and in each case at least a part of the compound partially replacing the citric acid is granulated in solid, powdered form together with the citric acid and the calcium carbonate and/or dissolved in a granulation liquid or buffer solution.</p> (57) Zusammenfassung <p>Das Brausegranulat für die Herstellung einer pharmazeutischen Zubereitung enthält Calciumcarbonat und Zitronensäure, wobei 5-20 Gewichtsteile der für die Reaktion mit dem Calciumcarbonat vorgesehenen Gesamtsäure-Menge durch wenigstens eine der folgenden Verbindungen ersetzt sind: Äpfelsäure, Gluconsäure und Milchsäure, sowie deren - vorzugsweise saure - Salze. Zitronensäure und Calciumcarbonat werden unter teilweiser Anreaktion granuliert, und es wird jeweil wenigstens ein Teil der die Zitronensäure teilweise ersetzenden Verbindung in fester, pulverisierter Form mit der Zitronensäure und dem Calciumcarbonat gemeinsam granuliert und/oder in der Granulierungsflüssigkeit bzw. Pufferlösung gelöst.</p>		

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AT	Österreich	GA	Gabon	MR	Mauretanien
AU	Australien	GB	Vereinigtes Königreich	MW	Malawi
BB	Barbados	GE	Georgien	NE	Niger
BE	Belgien	GN	Guinea	NL	Niederlande
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	NO	Norwegen
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	NZ	Neuseeland
BJ	Benin	IE	Irland	PL	Polen
BR	Brasilien	IT	Italien	PT	Portugal
BY	Belarus	JP	Japan	RO	Rumänien
CA	Kanada	KE	Kenya	RU	Russische Föderation
CF	Zentrale Afrikanische Republik	KG	Kirgisistan	SD	Sudan
CG	Kongo	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SE	Schweden
CH	Schweiz	KR	Republik Korea	SI	Slowenien
CI	Côte d'Ivoire	KZ	Kasachstan	SK	Slowakei
CM	Kamerun	LI	Liechtenstein	SN	Senegal
CN	China	LK	Sri Lanka	TD	Tschad
CS	Tschechoslowakei	LU	Luxemburg	TG	Togo
CZ	Tschechische Republik	LV	Lettland	TJ	Tadschikistan
DE	Deutschland	MC	Monaco	TT	Trinidad und Tobago
DK	Dänemark	MD	Republik Moldau	UA	Ukraine
ES	Spanien	MG	Madagaskar	US	Vereinigte Staaten von Amerika
FI	Finnland	ML	Mali	UZ	Usbekistan
FR	Frankreich	MN	Mongolei	VN	Vietnam

BRAUSEGRANULAT UND VERFAHREN ZU SEINER HERSTELLUNG

Die Erfindung betrifft ein Brausegranulat für die Herstellung einer pharmazeutischen Zubereitung mit Zitronensäure und Calciumcarbonat, sowie ein Verfahren zu seiner Herstellung. Die Herstellung solcher Produkte ist beispielsweise in der FR-A-2'552'308 und der US-A-4'867'942 beschrieben. Hochdosierte Calciumbrausetabletten, die 2.5 g Calciumcarbonat (entsprechend 1000 mg Calcium) und 4-4.5 g Zitronensäure enthalten, zeigen allerdings, dass Brausen höherer Konzentration von Calciumionen, aufgelöst in 150 oder 200 ml Wasser, dazu neigen, nach längerem Stehen der trinkfertigen Lösung Niederschläge von unlöslichem Tricalciumcitrat zu bilden. Die Zeit bis zur Ausfällung des Tricalciumcitrates und die Menge des Niederschlages ist abhängig von der Konzentration von Calciumionen und Zitronensäure in der trinkfertigen Lösung. Da es aber der Konsument vorzieht, eine Tablette in 150 bis maximal 200 ml Wasser aufzulösen und sehr oft die Lösung nicht sofort getrunken wird, ist diese Erscheinung immer ein Kritikpunkt, umso mehr als auch Brausetabletten, die nur 500 mg Calciumionen in 150 ml Wasser enthalten, eine ebensolche, wenn auch zeitlich wesentlich, d.h. auf bis zu ca. 1 Stunde, verzögerte Fällung zeigen.

Nun wurde in der WO 94/00107 bereits vorgeschlagen, diesen unerwünschten Effekt durch den Ersatz eines bedeutenden Teils (25 bis 73 %) der Zitronensäure durch Äpfelsäure, sowie gegebenenfalls durch verschiedene Salze, zu verzögern. Sie stören - offensichtlich durch teilweise Bindung des Calciumcarbonates und durch Bildung von Mischsalzen - die Bildung von reinem Calciumtricitrat, so dass es wesentlich länger dauert, bis sich das Massenwirkungsgesetz durchsetzt.

Derart grosse Mengen Äpfelsäure verteuern allerdings das Produkt beträchtlich und beschränken die Anwendung im wesentlichen auf Pulvermischungen, die nur durch besondere

- 2 -

Massnahmen zu Tabletten verpresst werden können. Die Granulierungseigenschaften der Masse werden nämlich durch diese hohen Zusätze gravierend verschlechtert: die Masse wird sehr teigig. Ausserdem lösen sich solche Tabletten zu langsam, und es kommt bei der Auflösung unter Umständen zu einer Rückstandsbildung, da während des Auflösevorganges die Umsetzung zu z.B. Calciummalat zu langsam erfolgt; dadurch kommt es dann zu Rückständen von nicht reagiertem Calciumcarbonat.

10

Auch der Zusatz des in der FR-A-2'552'308 (Beispiel 4) vorgeschlagenen Gluconsäure-delta-lactons zeigt den erfindungsgemässen Effekt nur viel zu schwach, da es Gluconsäure erst bei Vorliegen grösserer Mengen an Wasser freisetzt, sodass die für die Herstellung des Brausegranulats (siehe unten) erwarteten Vorteile nicht gegeben sind.

Diese Probleme werden nun in überraschender Weise erstmalig dadurch gelöst, dass 5 bis 20, vorzugsweise 10 bis 15 Gewichtsprozent der Zitronensäure durch wenigstens eine Fremdsäure ersetzt werden, die übrigens ausser Äpfelsäure auch Gluconsäure oder Milchsäure sein kann. Andere Säuren sind deshalb weniger vorteilhaft, weil Weinsäure ein unlösliches Calciumtartrat bildet; Adipinsäure und Ascorbinsäure zeigen den gewünschten Effekt nicht oder nur schwach, und Adipinsäure ist darüber hinaus selbst nur schwer löslich. Andererseits ist auch die angegebene Untergrenze wichtig: auch die beanspruchten Säuren zeigen den gewünschten Effekt nicht oder nur zu schwach, wenn sie in Mengen von nur unter 5 Gewichtsprozent eingesetzt werden.

Bei vielen Versuchen zur Behebung des Problems zeigte es sich, dass bereits ein Ersatz von 100 mg Zitronensäure durch Äpfelsäure zu einer Brausetablette mit 1000 mg Calcium eine Verzögerung der Ausfällzeit in 125 ml Wasser bewirkt: eine sehr stark zur Ausfällung neigende Charge von ursprünglich 7 min wurde um 30% auf 9,5 min, bei einem Zusatz von 200 mg um

- 3 -

50% auf 11 min verbessert. Die Trübung wurde als Absorption photometrisch bei 480 nm auf einen gleichen Wert geprüft, um objektive Parameter zu erhalten.

- 5 Schon ein Ersatz von nur 5-15 Gew.% der Zitronensäure durch Äpfelsäure verlängert die Ausfällzeit fast auf das Doppelte, zumindest aber um 50% (siehe Fig.1), ohne dass der pH-Wert der Lösung verändert wurde. Es zeigt sich weiters, dass die Fremdsäuren den gleichen Effekt bewirken, unabhängig davon, ob eine Einbindung in das Granulat oder eine trockene Zumischung erfolgt, wenngleich - nicht zuletzt aus verfahrenstechnischer Sicht - eine Granulation zu bevorzugen ist.

- Weitere Säuren, die sich als vorteilhaft erwiesen haben, sind Gluconsäure und Milchsäure, welche letztere gleichzeitig als Granulierlösung Verwendung finden kann.

- Auch für die Herstellung des Brausegranulates hat sich der Zusatz einer zweiten Säure hinsichtlich der Ausfällung als günstig erwiesen. Bei der Herstellung eines Brausegranulates aus Calcium-carbonat und eventuell Alkalicarbonaten und -bicarbonaten mit Zitronensäure werden grosse Mengen an Lösungen benötigt, um eine Anreaktion von Calciumcarbonat und Zitronensäure zu erhalten; darüber hinaus wirken zusätzlich entweder bei der Granulation oder beim Trocknen erhöhte Temperaturen ein; dadurch kommt es teilweise schon bei der Herstellung des Granulates zur Bildung einer geringen Menge an Tricalciumcitrat, das sich sofort nach dem Auflösen des Granulates oder der Tablette als unlöslicher Rückstand im Glas zeigt.

- Daher ist beim Granulieren und Trocknen die Zugabe von Fremdsäuren von Vorteil, weil dadurch die Bildung von Tricalciumcitrat während des Granulierens und Trocknens unterbunden und der Aufbau einer derartigen Brausetablette wesentlich einfacher ohne besondere Vorsichtsmassnahmen möglich wird.

Dabei ist auch die Herstellung eines Granulats in Anwesenheit der Fremdsäure dadurch verbessert, dass es bei Benetzung der Lösungen zum gegenseitigen Auflösen von Zitronensäure und Fremdsäure, also z.B. Äpfelsäure, kommt, wodurch eine Schmelzpunktdepression beider Säuren eintritt, die eine ausserordentlich gute Presshilfe darstellt. Das erlaubt auch einen einfacheren Aufbau des Produktes, so dass man unabhängiger von den Kornstrukturen ist und mit pulverisierter Zitronensäure oder in Mischung mit kristalliner Zitronensäure und pulverisierter Äpfelsäure arbeiten kann, ohne dass durch den verstärkten Kontakt von Calciumcarbonat mit Zitronensäure bei der Granulierungsreaktion bereits Tricalciumcitrat gebildet wird. Durch die erwähnte Schmelzpunkterniedrigung und gegenseitige Durchdringung der Lösungen kann man ausserordentlich elastische und pressfreudige Granulate erzielen.

Die Granulierung kann mit polaren Lösungsmitteln und polaren Lösungsmittelgemischen durchgeführt werden, wobei selbstverständlich auch die Anwendung von Pufferlösungen vorteilhaft ist, um allzu starke Reaktionen zu verhindern.

Weiters kann, wie bereits erwähnt, auch mit einer Lösung von z.B. Äpfelsäure oder Milchsäure in polaren Lösungsmitteln granuliert werden, wobei die Effekte des besseren Granulierverhaltens, des Verhinderns der Bildung von Tricalciumcitrat während der Herstellung, und auch der Verzögerung einer Ausfällung im Glas erhalten bleiben.

Zu diesen Granulaten, oder in diese Granulate eingebaut, können auch die in der Osteoporose-Therapie angewandten Fluorverbindungen zugefügt werden, wie z.B. Natriumfluorid, Natriummonofluorophosphat, Zinkfluorophosphat, etc. Auch Fluor-Apatite können eingebaut werden, wobei die Apatite aufgrund ihrer schweren Löslichkeit in gemahlenem Zustand in der entstehenden Lösung suspendiert und in Schwebelösung gehalten werden.

Beispiel 1 (Fig.1, Charge 20/5):

Ersatz von 14% der Gesamtsäure durch Äpfelsäure pulvis und Granulierung mit Wasser/Ethanol, wobei die Zitronensäure
5 ausschliesslich in pulverisierter Form eingesetzt wird:

2500 Gewichtsteile Calciumcarbonat werden mit 3700 Gewichtsteilen pulverisierter Zitronensäure und 600 Gewichtsteilen pulverisierter Äpfelsäure vermischt und bei 45°C mit 200 Gewichtsteilen 70%igem Ethanol 10 min lang unter Reaktion granuliert. Anschliessend wird mittels Vakuum bei einer Temperatur von 60°C getrocknet und zu Tabletten verpresst.

Die Zeit nach dem Auflösen der Tablette bis zum Eintritt einer Trübung durch Tricalciumcitrat betrug 35 min und war damit fast doppelt so lang wie diejenige einer Vergleichstablette ohne Äpfelsäure.

Beispiel 2 (Charge 20/1 in Fig.1):

20 Ersatz von 19% der Gesamtsäure durch Äpfelsäure; Einsatz der Zitronensäure in kristalliner und pulverisierter Form, Granulierung mit Wasser:

2500 Gewichtsteile Calciumcarbonat werden mit 2700 Gewichtsteilen kristalliner Zitronensäure, 800 Gewichtsteilen pulverisierter Zitronensäure und 800 Gewichtsteilen Äpfelsäure vermischt, auf 45°C erwärmt, mit 120 Gewichtsteilen Wasser granuliert und abschliessend getrocknet. Das Granulat ist gerade noch gut verpressbar.

30

Die Ausfällzeit betrug 30 min im Vergleich zu 15 min des Produktes ohne Äpfelsäure; somit konnte eine Verlängerung von 100% erreicht werden.

35 Beispiel 3 (Charge 20/4 der Fig.1):

Ersatz von 9% der Gesamtsäure durch Äpfelsäure: ähnlich wie in Beispiel 2 können auch nur 400 Gewichtsteile der Gesamt-

säure durch Äpfelsäure ersetzt werden; die Mischung wird dann in zwei Stufen mit einer Pufferlösung (z.B. einer Vorreaktionslösung entsprechend dem US Patent Nr. 4,867,942) granuliert, die wie folgt hergestellt wird: 130 Gewichtsteile Zitronensäure und 27 Gewichtsteile Calciumcarbonat werden in 180 Gewichtsteilen Wasser gelöst. Das Produkt 20/4 zeigt in Fig.1 bei der Absorption von 2,1 im Vergleich zum Produkt ohne Äpfelsäure (Charge 20/2) eine Verlängerung der Ausfällzeit von 18 auf fast 30 min.

10

Beispiel 4 (Charge 20/3 in Fig.1):

Es kann wie bei Beispiel 3 vorgegangen werden, wobei die ganzen 400 Gewichtsteile der Äpfelsäure in der als Pufferlösung wirkenden Granulierflüssigkeit von 300 Gewichtsteilen einer Ethanol-Wasser-Mischung (1:1) gelöst sind. Das Endprodukt zeigt hinsichtlich der Zeit bis zur beginnenden Bildung des Tricalciumcitrats gleiches Verhalten wie dasjenige des Beispiels 3.

20

Beispiel 5:

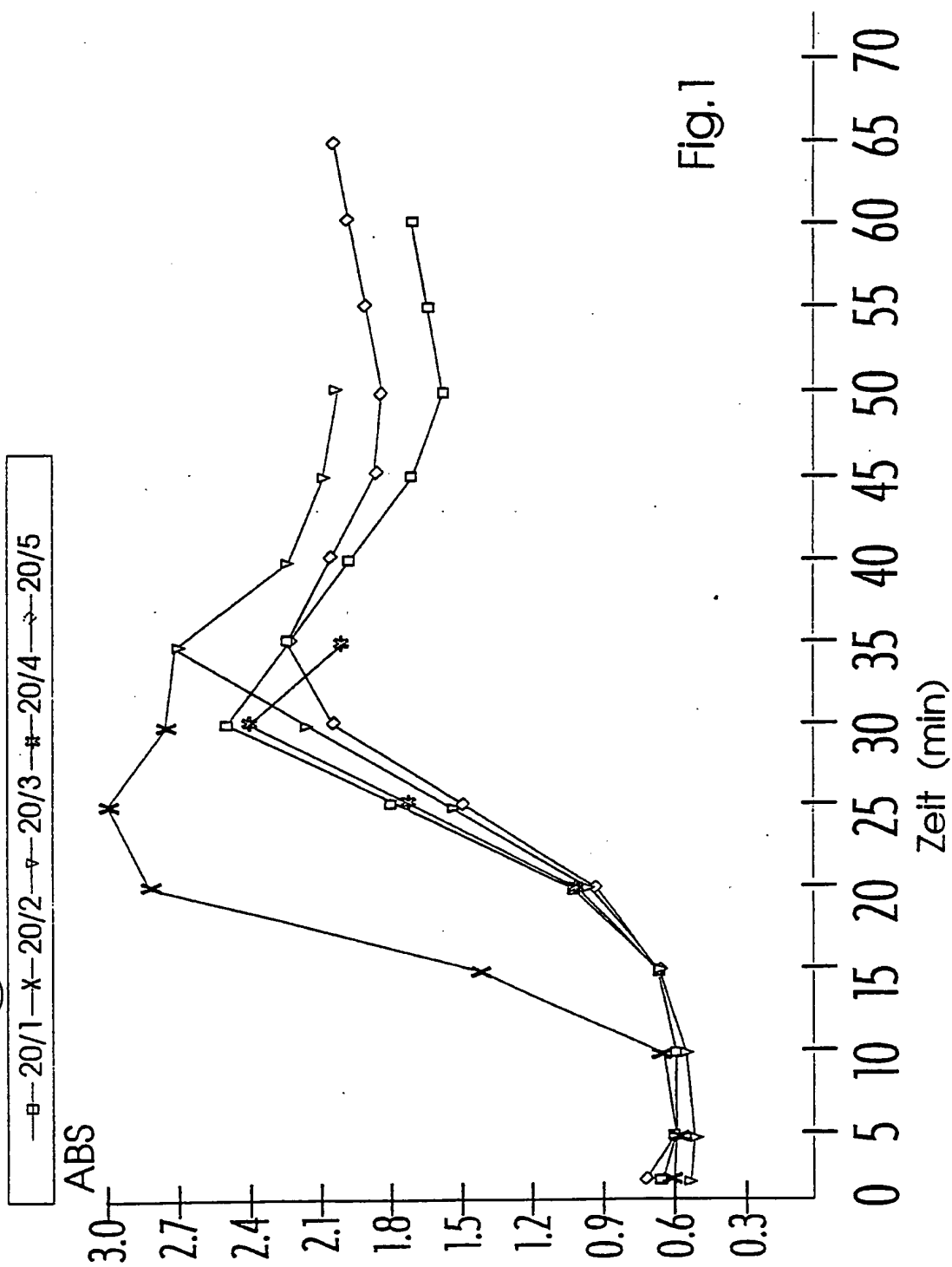
Es wird wie in Beispiel 4 gearbeitet, mit dem Unterschied, dass die Pufferlösung anstelle der Äpfelsäure aus 250 Gewichtsteilen Glukonsäure oder Milchsäure (auf Trockensubstanz gerechnet) durch Verdünnung mit 100 ml Wasser hergestellt wird. Das Endprodukt zeigt hinsichtlich der Zeit bis zur beginnenden Bildung des Tricalciumcitrats gleiches Verhalten wie dasjenige des Beispiels 4.

P A T E N T A N S P R Ü C H E

1. Brausegranulat für die Herstellung einer pharmazeuti-
5 schen Zubereitung, enthaltend Calciumcarbonat und Zitro-
nensäure, sowie eine weitere, feste, essbare, organische
Säure und/oder deren Salze, dadurch gekennzeichnet, dass
5 - 20, vorzugsweise 10 bis 15 Gewichtsprozent der für
die Reaktion mit dem Calciumcarbonat vorgesehenen Menge
10 der Gesamtmenge der organischen Säuren bzw. Salze durch
wenigstens eine der folgenden Verbindungen ersetzt sind:
Äpfelsäure, Gluconsäure und Milchsäure, sowie deren -
vorzugsweise saure - Salze.
2. Brausegranulat nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet,
15 dass die organischen Säuren von wenigstens einem Teil des
Calciumcarbonates abgedeckt sind, sowie mit ihm teilrea-
giert und granuliert vorliegen.
3. Brausegranulat nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekenn-
zeichnet, dass es ausserdem pharmazeutisch wirksame und
20 zulässige Mengen wenigstens einer Fluor-Verbindung ent-
hält.
4. Verfahren zur Herstellung eines Brausegranulates nach
Anspruch 1 oder 2, bei dem Zitronensäure und Calciumcar-
bonat unter teilweiser Anreaktion granuliert werden, da-
25 durch gekennzeichnet, dass wenigstens ein Teil der die
Zitronensäure teilweise ersetzenden Verbindung in fester,
pulverisierter Form mit der Zitronensäure und dem Calci-
umcarbonat gemischt und unter Befeuchtung gemeinsam gra-
nuliert wird.

5. Verfahren zur Herstellung eines Brausegranulates nach Anspruch 1, bei dem Zitronensäure und Calciumcarbonat unter teilweiser Anreaktion granuliert werden, dadurch gekennzeichnet, dass wenigstens ein Teil der die Zitronensäure teilweise ersetzenden Verbindung in der Granulierungsflüssigkeit, vorzugsweise in einer Pufferlösung, gelöst ist.

Charge 20/1 bis 20/5 Lösungsmittel 200 ml Wasser



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

In ~~the~~ Application No

PCT/94/03018

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 6 A61K9/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	EP,A,0 525 388 (GERGELY, GERHARD) 27 January 1993 see claims 1,2 see page 2, line 29 - line 50 see examples 1,2	1,3
Y	US,A,4 783 331 (THOMAS A. ALEXANDER, ET AL.) 8 November 1988 see claim 13 see column 3, line 25 - line 51 see column 4, line 27 - line 38	1,3

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

Z document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

6 January 1995

Date of mailing of the international search report

27.01.95

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Ventura Amat, A

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

In ternational Application No
PCT 94/03018

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP-A-0525388	03-02-93	JP-A- 5186334 US-A- 5312626	27-07-93 17-05-94
US-A-4783331	08-11-88	NONE	

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Int. Aktenzeichen

PCT 94/03018

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 6 A61K9/00

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikations Symbole)

IPK 6 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	EP,A,0 525 388 (GERGELY, GERHARD) 27. Januar 1993 siehe Ansprüche 1,2 siehe Seite 2, Zeile 29 - Zeile 50 siehe Beispiele 1,2 ----	1,3
Y	US,A,4 783 331 (THOMAS A. ALEXANDER, ET AL.) 8. November 1988 siehe Anspruch 13 siehe Spalte 3, Zeile 25 - Zeile 51 siehe Spalte 4, Zeile 27 - Zeile 38 -----	1,3

☐ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

6. Januar 1995

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

27.01.95

Name und Postanschrift der Internationale Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+ 31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Ventura Amat, A

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Int. Aktenzeichen

PCT/94/03018

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP-A-0525388	03-02-93	JP-A- 5186334 US-A- 5312626	27-07-93 17-05-94
US-A-4783331	08-11-88	KEINE	



US005775A

United States Patent [19]

Gergely et al.

[11] Patent Number: 5,759,575

[45] Date of Patent: Jun. 2, 1998

[54] **EFFERVESCENT GRANULES AND PROCESS FOR THEIR PREPARATION**

[75] Inventors: Gerhard Gergely, Gartengasse 8, A-1053, Wien; Thomas Gergely, Vienna; Irmgard Gergely, Vienna; Stephen Gergely, Vienna, all of Austria

[73] Assignee: Gerhard Gergely, Vienna, Austria

[21] Appl. No.: 605,019

[22] PCT Filed: Sep. 9, 1994

[86] PCT No.: PCT/EP94/03018

§ 371 Date: Mar. 26, 1996

§ 102(e) Date: Mar. 26, 1996

[87] PCT Pub. No.: WO95/07070

PCT Pub. Date: Mar. 16, 1995

[30] **Foreign Application Priority Data**

Sep. 9, 1993 [CH] Switzerland 02700/93

[51] Int. Cl.⁶ A61K 9/16; A61K 9/46

[52] U.S. Cl. 424/466; 424/489; 514/770; 514/784

[58] Field of Search 424/466, 489; 514/770, 784

[56] **References Cited****U.S. PATENT DOCUMENTS**

4,783,331 11/1988 Alexander et al. 424/44
4,867,942 9/1989 Gergely et al. 424/466
5,401,524 3/1995 Burkes et al. 426/590

FOREIGN PATENT DOCUMENTS

525 388 2/1993 European Pat. Off. .
2 552 308 3/1985 France .
2552308 3/1985 France .
WO 94/00107 1/1994 WIPO .

Primary Examiner—James M. Spear

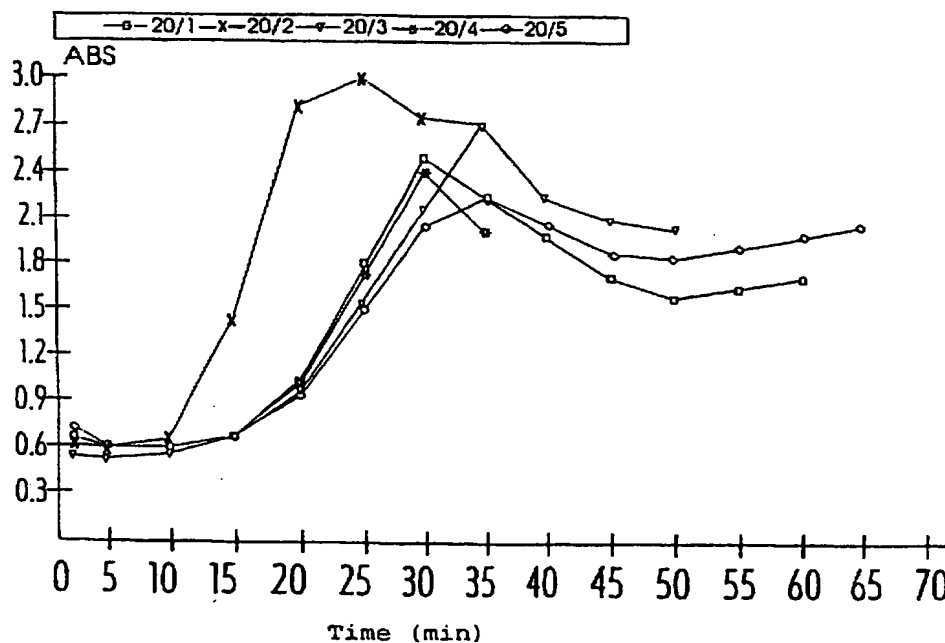
Attorney, Agent, or Firm—Oliff & Berridge, PLC

[57] **ABSTRACT**

An effervescent granulated material for a pharmaceutical preparation contains calcium carbonate and citric acid. From 5–20 parts by weight of the total acid provided for the reaction with the calcium carbonate is replaced by at least one of malic acid, gluconic acid, lactic acid, and their salts. Citric acid and calcium carbonate are granulated with a partial reaction, and in each case at least part of the compound partially replacing the citric acid is granulated in solid, powdered form together with the citric acid and the calcium carbonate and/or dissolved in a granulation liquid or buffer solution.

15 Claims, 1 Drawing Sheet

Batch 20/1 to 20/5
Solvent 200 ml of water



Batch 20/1 to 20/5
Solvent 200 ml of water

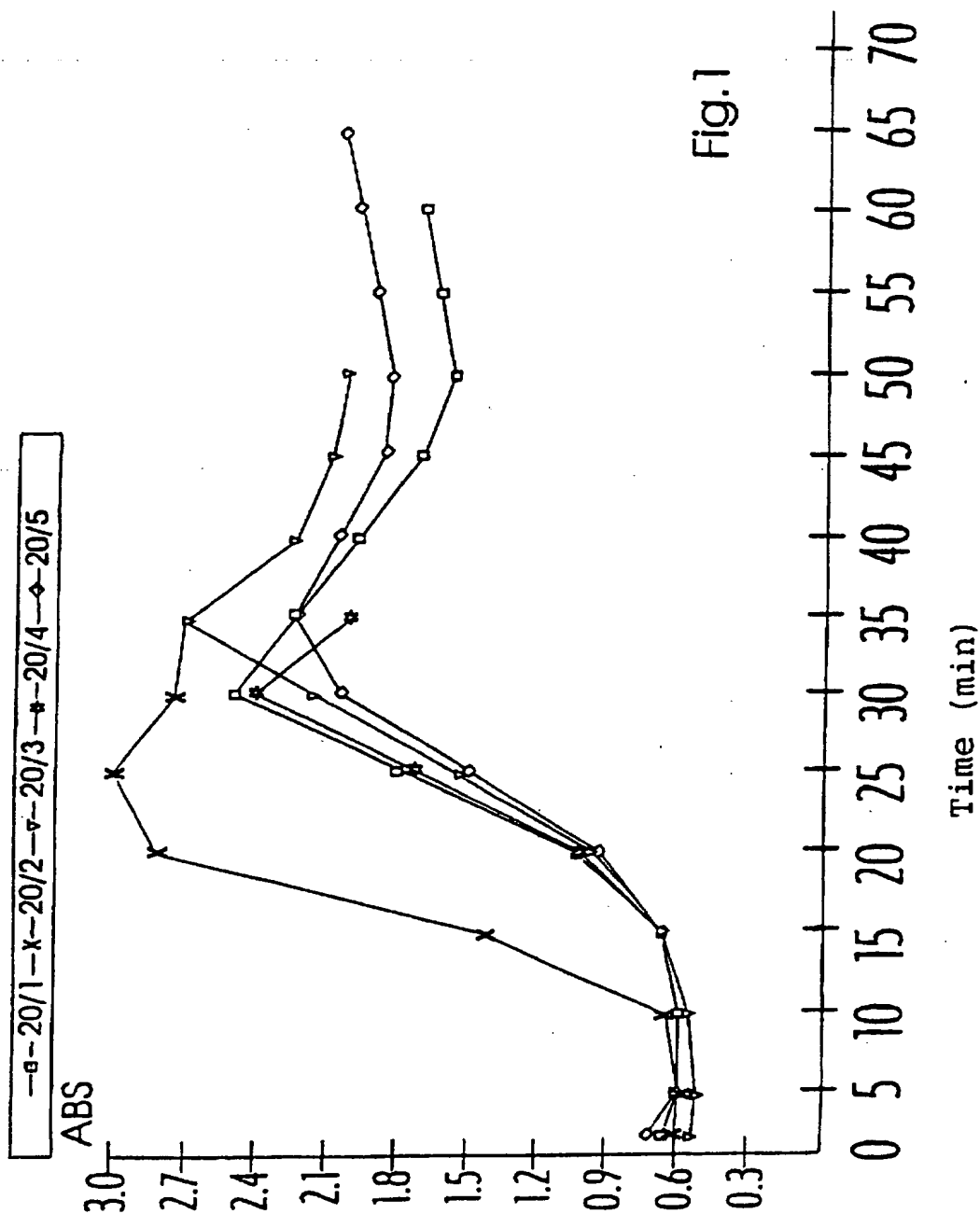


Fig.1

EFFERVESCENT GRANULES AND PROCESS FOR THEIR PREPARATION

This application is a 371 of PCT/EP94/03018 filed Sep. 9, 1994.

The invention relates to effervescent granules for the preparation of a pharmaceutical formulation containing citric acid and calcium carbonate, and a process for the preparation of said granules. The preparation of such products is described; for example, in FR-A-2 552 308 and U.S. Pat. No. 4,867,942. However, high-dose effervescent calcium tablets which contain 2.5 g of calcium carbonate (equivalent to 1000 mg of calcium) and 4–4.5 g of citric acid show that effervescent solutions containing a relatively high concentration of calcium ions dissolved in 150 or 200 ml of water tend to form precipitates of insoluble tricalcium citrate on prolonged standing of the ready-to-drink solution. The time up to precipitation of the tricalcium citrate and the amount of the precipitate are dependent on the concentration of the calcium ions and citric acid in the ready-to-drink solution. However, since the consumer prefers to dissolve a tablet in 150 to not more than 200 ml of water, and very often the solution is not drunk immediately, this phenomenon is always a point of criticism, and all the more so since even effervescent tablets which contain only 500 mg of calcium ions in 150 ml of water exhibit such a precipitation, even if with a substantial delay, i.e. of up to about 1 hour.

WO 94/00107 has already proposed delaying this undesired effect by replacing a significant part (25 to 73%) of the citric acid with malic acid, and optionally by various salts. They interfere with the formation of pure tricalcium citrate—evidently by partial binding of the calcium carbonate and by formation of mixed salts—so that it takes substantially longer for the law of mass action to apply.

However, such large amounts of malic acid make the product considerably more expensive and restrict the use essentially to powder mixtures which can be compressed to give tablets only by special measures. The granulation properties of the material are in fact seriously impaired by these large additions: the material becomes very pasty. In addition, such tablets dissolve too slowly and residue formation may occur under certain circumstances during dissolution, since the conversion to, for example, calcium malate takes place too slowly during the dissolution process; this then results in residues of unreacted calcium carbonate.

The addition of the delta-lactone of gluconic acid, proposed in FR-A-2 552 308 (Example 4), also exhibits the effect according to the invention much too weakly, since said lactone liberates gluconic acid only in the presence of relatively large amounts of water, so that the advantages expected for the preparation of the effervescent granules (see below) are not achieved.

These problems are now solved in a surprising manner for the first time by replacing 5 to 20, preferably 10 to 15, percent by weight of the citric acid with at least one foreign acid which, apart from malic acid, may also be gluconic acid or lactic acid. Other acids are therefore less advantageous because tartaric acid forms an insoluble calcium tartrate; adipic acid and ascorbic acid exhibit the desired effect only weakly, if at all, and adipic acid itself is moreover only slightly soluble. On the other hand, the stated lower limit is also important: the claimed acids too exhibit the desired effect only too weakly, if at all, when they are used in amounts of only less than 5 percent by weight.

During many attempts to solve the problem, it was found that replacing as little as 100 mg of citric acid with malic acid in an effervescent tablet with 1000 mg of calcium

delays the precipitation time in 125 ml of water: a batch with a very strong tendency towards precipitation was improved from an original value of 7 min by 30% to 9.5 min and, with the addition of 200 mg, by 50% to 11 min. The turbidity was tested photometrically as absorbance at 480 nm at an identical value in order to obtain objective parameters.

BRIEF DESCRIPTION OF THE DRAWING

Replacing only 5–15% by weight of the citric acid with malic acid increases the precipitation time almost by a factor of 2, but at least by 50% (cf. FIG. 1) without changing the pH of the solution. It is furthermore found that the foreign acids have the same effect regardless of whether incorporation in the granules or dry mixing is carried out, although granulation is preferred, not least for process engineering reasons.

Further acids which have proved advantageous are gluconic acid and lactic acid, and the latter may simultaneously be used as granulating solution.

For the preparation of the effervescent granules, too, the addition of a second acid has proved advantageous with regard to the precipitation. In the preparation of effervescent granules of calcium carbonate and possible alkali metal carbonates and bicarbonates with citric acid, large amounts of solutions are required in order to obtain a partial reaction of calcium carbonate and citric acid; moreover, elevated temperatures additionally have an effect during the granulation or during the drying; consequently, a small amount of tricalcium citrate is formed in some cases during the preparation of the granules themselves and appears as an insoluble residue in the glass immediately after dissolution of the granules or of the tablet.

The addition of foreign acids is therefore advantageous during granulation because this suppresses the formation of tricalcium citrate during granulation and drying and substantially simplifies the production of such an effervescent tablet without special precautions.

Furthermore, the preparation of granules in the presence of the foreign acid is improved by virtue of the fact that, on wetting of the solutions, mutual dissolution of citric acid and foreign acid, i.e. for example malic acid, occurs, resulting in a melting point depression of both acids, which is an extremely good tableting aid. This also permits simpler production of the product, so that there is greater independence of the particle structures and it is possible to use powdered citric acid or a mixture of crystalline citric acid and powdered malic acid without tricalcium citrate being formed as a result of the increased contact of calcium carbonate with citric acid during the granulation reaction. As a result of the melting point depression mentioned and mutual penetration of the solutions, granules which are extremely elastic and easy to compress are obtained.

The granulation can be carried out with polar solvents and polar solvent mixtures, and of course the use of buffer solutions is also advantageous for preventing excessively strong reactions.

As already mentioned, it is also possible to carry out granulation with a solution of, for example, malic acid or lactic acid in polar solvents, the effects of the improved granulation behaviour, of the prevention of the formation of tricalcium citrate during the preparation and also of the delay of precipitation in the glass being retained.

The fluorine compounds used in osteoporosis treatment, such as, for example, sodium fluoride, sodium monofluorophosphate, zinc fluorophosphate, etc., can also be added to these granules or incorporated in these granules.

Fluoroapatites may also be incorporated, the apatites, owing to their slight solubility in the milled state, being suspended in the resulting solution and being kept in suspension.

EXAMPLE 1

(FIG. 1, Batch 20/5):

Replacement of 14% of the total acid with powdered malic acid and granulation with water/ethanol, the citric acid being used exclusively in powdered form:

2500 parts by weight of calcium carbonate are mixed with 3700 parts by weight of powdered citric acid and 600 parts by weight of powdered malic acid and granulated at 45° C. with 200 parts by weight of 70% ethanol for 10 min with reaction. Thereafter, drying is carried out by means of reduced pressure at a temperature of 60° C. and the product is compressed to give tablets.

The time from the dissolution of the tablet to the occurrence of turbidity due to tricalcium citrate was 35 min and was thus almost twice as long as that of a comparative tablet without malic acid.

EXAMPLE 2

(Batch 20/1 in FIG. 1):

Replacement of 19% of the total acid with malic acid; use of citric acid in crystalline and powdered form, granulation with water:

2500 parts by weight of calcium carbonate are mixed with 2700 parts by weight of crystalline citric acid, 800 parts by weight of powdered citric acid and 800 parts by weight of malic acid, heated to 45° C., granulated with 120 parts by weight of water and finally dried. The granules are still just readily compressible.

The precipitation time was 30 min in comparison with 15 min for the product without malic acid; it is thus possible to achieve an increase of 100%.

EXAMPLE 3

(Batch 20/4 of FIG. 1):

Replacement of 9% of the total acid with malic acid; similarly to Example 2, only 400 parts by weight of the total acid can be replaced with malic acid; the mixture is then granulated in two stages with a buffer solution (for example, a prereaction solution corresponding to U.S. Pat. No. 4,867, 942), which is prepared as follows: 130 parts by weight of citric acid and 27 parts by weight of calcium carbonate are dissolved in 180 parts by weight of water. In FIG. 1, the product 20/4 shows an increase in precipitation time from 18 to almost 30 min at the absorbance of 2.1 in comparison with the product without malic acid (Batch 20/2).

EXAMPLE 4

(Batch 20/3 in FIG. 1):

The procedure described in Example 3 can be adopted, the total 400 parts by weight of the malic acid being dissolved in the granulation liquid comprising 300 parts by weight of an ethanol/water mixture (1:1) and acting as a buffer solution. With regard to the time until the beginning of formation of the tricalcium citrate, the end product shows the same behaviour as that of Example 3.

EXAMPLE 5

The procedure is as in Example 4, except that, instead of being prepared from malic acid, the buffer solution is prepared from 250 parts by weight of gluconic acid or lactic acid (calculated as dry substance) by dilution with 100 ml of water. With regard to the time until the beginning of formation of tricalcium citrate, the end product shows the same behaviour as that of Example 4.

We claim:

1. Effervescent granules for the preparation of a pharmaceutical formulation comprising:

calcium carbonate;

citric acid; and

a further, solid, edible, organic acid selected from the group consisting of malic acid, gluconic acid, lactic acid and salts thereof,

wherein 5–20% by weight of the total amount of citric acid intended for reaction with the calcium carbonate is replaced with the further, solid, edible, organic acid.

2. Effervescent granules according to claim 1, characterized in that the organic acids are covered by at least a part of the calcium carbonate and are present in a form partially reacted and granulated with it.

3. Effervescent granules for the preparation of a pharmaceutical formulation comprising:

calcium carbonate;

citric acid;

a further, solid, edible, organic acid selected from the group consisting of malic acid, gluconic acid, lactic acid and salts thereof; and

a pharmaceutically effective amount of at least one fluorine compound,

wherein 5–20% by weight of the total amount of citric acid intended for reaction with the calcium carbonate is replaced with the further, solid, edible, organic acid.

4. A process for the preparation of effervescent granules comprising:

calcium carbonate;

citric acid; and

a further, solid, edible, organic acid selected from the group consisting of malic acid, gluconic acid, lactic acid and salts thereof,

wherein 5–20% by weight of the total amount of citric acid intended for reaction with the calcium carbonate is replaced with the further, solid, edible, organic acid;

the process comprising granulating citric acid and calcium carbonate with a partial reaction, wherein at least part of the further, solid, edible, organic acid that replaces the citric acid is mixed in a solid powdered form with the citric acid and the calcium carbonate and the substances are granulated together with moistening.

5. A process for the preparation of effervescent granules comprising:

calcium carbonate;

citric acid; and

a further, solid, edible, organic acid selected from the group consisting of malic acid, gluconic acid, lactic acid and salts thereof,

wherein 5–20% by weight of the total amount of citric acid intended for reaction with the calcium carbonate is replaced with the further, solid, edible, organic acid;

the process comprising granulating citric acid and calcium carbonate with a partial reaction, wherein at least part of the further, solid, edible, organic acid that partially replaces the citric acid is dissolved in a granulation liquid.

6. The effervescent granules according to claim 3, wherein 9–19% by weight of the total amount of citric acid intended for reaction with a calcium carbonate is replaced with a further, solid, edible, organic acid.

7. The effervescent granules according to claim 1, wherein 10–15% by weight of the total amount of citric acid intended

5

for reaction with the calcium carbonate is replaced with the further, solid, edible, organic acid.

8. The effervescent granules according to claim 4, wherein 9-19% by weight of the total amount of citric acid intended for reaction with a calcium carbonate is replaced with a further, solid, edible, organic acid. 5

9. The effervescent granules according to claim 5, wherein 9-19% by weight of the total amount of citric acid intended for reaction with a calcium carbonate is replaced with a further, solid, edible, organic acid. 10

10. Effervescent granules as claimed in claim 1, wherein said granules consist essentially of:

calcium carbonate;

citric acid; and

a further, solid, edible, organic acid selected from the group consisting of malic acid, gluconic acid, lactic acid and salts thereof.

11. The process according to claim 5, wherein the granulation liquid is a buffer solution.

6

12. The effervescent granules according to claim 3, wherein 10-15% by weight of the total amount of citric acid intended for reaction with the calcium carbonate is replaced with a further, solid, edible, organic acid.

13. The effervescent granules according to claim 4, wherein 10-15% by weight of the total amount of citric acid intended for reaction with the calcium carbonate is replaced with a further, solid, edible, organic acid.

14. The effervescent granules according to claim 5, wherein 10-15% by weight of the total amount of citric acid intended for reaction with the calcium carbonate is replaced with a further, solid, edible, organic acid.

15. The effervescent granules according to claim 1, wherein 9-19% by weight of the total amount of citric acid intended for reaction with a calcium carbonate is replaced with a further, solid, edible, organic acid.

* * * * *